



A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

CROHN'S DISEASE AS A RESULT OF IMMUNE SYSTEM DEREGULATION

LA ENFERMEDAD DE CROHN COMO RESULTADO DE LA DESREGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Maitê Montandon Gonçalves¹, Fernanda Paza Mardula¹, Maria Carolina Cervi Araújo¹, Jahde Abbehusen Soares¹, Carollayne Mendonça Rocha¹, Luana Marcondes Emergente Caproni¹

e381844

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i8.1844>

PUBLICADO: 08/2022

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn (DC) se trata de uma doença inflamatória intestinal incurável em que ocorre a inflamação e ulceração da mucosa no trato gastrointestinal. Os linfócitos do sistema imune, controlam o processo inflamatório causando o aumento excessivo das citocinas pró-inflamatórias. **Objetivo:** Analisar a influência do sistema imunológico na origem e desenvolvimento da DC. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, com o objetivo de correlacionar o sistema imunológico com a DC. Para a análise de dados foram incluídos estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, metanálise, estudo multicêntrico, estudo observacional e ensaio controlado randomizado. Para esse estudo foram utilizados artigos da base de dados Pubmed, publicados entre os anos de 2018 até 2022. Os descritores escolhidos foram "crohn's disease" e "immune system". Foram excluídos livros e documentos, análises e revisões sistemáticas. Após critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 28 artigos. **Resultados:** As citocinas e quimiocinas liberadas a partir do aumento de neutrófilos aumentarão a gravidade da inflamação. Nesse processo serão expressos interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α . **Conclusão:** O sistema imune possui forte relação com a progressão da DC a partir de um desequilíbrio da produção de células de defesa, desencadeando lesões imunológicas e infiltrações proeminentes dessas células.

PALAVRAS-CHAVES: Doença de crohn. Sistema imune.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is an incurable inflammatory bowel disease in which occurs inflammation and ulceration of the mucosa in the gastrointestinal tract. The lymphocytes of the immune system control the inflammatory process by causing an excessive increase in pro-inflammatory cytokines. **Objective:** To analyze the influence of the immune system on the origin and development of CD. **Materials and Methods:** An integrative literature review was performed, aiming to correlate the immune system with CD. For data analysis, clinical study, clinical trial, comparative study, meta-analysis, multicenter study, observational study, and randomized controlled trial were included. Articles from the Pubmed database, published between the years 2018 through 2022, were used for this study. The descriptors chosen were "crohn's disease" and "immune system". Books and documents, reviews and systematic reviews were excluded. After inclusion and exclusion criteria, 28 articles were selected. **Results:** Cytokines and chemokines released from the increase of neutrophils will increase the severity of inflammation. In this process interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α will be expressed. **Conclusion:** The immune system has a strong relation with the progression of CD from an imbalance in the production of defense cells, triggering immunological lesions and prominent infiltrations of these cells.

KEYWORDS: Crohn's disease. Immune system.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal incurable en la que se produce inflamación y ulceración de la mucosa del tracto gastrointestinal. Los linfocitos del sistema inmunitario controlan el proceso inflamatorio provocando un aumento excesivo de citoquinas

¹ Estudante de Medicina na universidade UNIFENAS -Universidade José do Rosário Vellano



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

proinflamatórias. Objetivo: Analizar la influencia del sistema inmunitario en el origen y desarrollo de la EC. Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica integradora con el objetivo de correlacionar el sistema inmunológico con la EC. Para el análisis de los datos, se incluyeron el estudio clínico, el ensayo clínico, el estudio comparativo, el meta-análisis, el estudio multicéntrico, el estudio observacional y el ensayo controlado aleatorio. Para este estudio se utilizaron artículos de la base de datos Pubmed, publicados entre los años 2018 a 2022. Los descriptores elegidos fueron "enfermedad de Crohn" y "sistema inmunitario". Se excluyeron los libros y documentos, los análisis y las revisiones sistemáticas. Tras los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 28 artículos. Resultados: Las citocinas y quimiocinas liberadas por el aumento de neutrófilos aumentarán la gravedad de la inflamación. En este proceso se expresarán la interleucina-1, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α . Conclusión: El sistema inmunológico tiene una fuerte relación con la progresión de la EC a partir de un desequilibrio en la producción de células de defensa, desencadenando lesiones inmunológicas e infiltraciones prominentes de estas células.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Crohn. Sistema inmunológico.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) consiste em uma doença inflamatória intestinal crônica (DII) na qual o trato gastrointestinal é comprometido, principalmente a parte distal do intestino delgado e o cólon ascendente, transverso, descendente e sigmóide. Esse estado inflamatório é provocado por uma reatividade do sistema imunológico da mucosa ao antígeno luminal, levando a sintomas debilitantes como diarreia, cólicas, febre, sangramento retal e uma redução da qualidade de vida do indivíduo acometido. Além disso, os fatores ambientais também corroboram para o desenvolvimento da doença, levando a respostas imunes inatas e adaptativas desreguladas (SINIGGER *et al.*, 2020; SNOWDEN *et al.*, 2019).

Dessa forma, esses fatores que propiciam o progresso da doença irão resultar em uma resposta inflamatória insuficiente, mediada pelos linfócitos TCD4+, que são geradas pelo reconhecimento de um antígeno e coprodutoras de interferon gama (IFN- γ), e pelos linfócitos TCD8+. A DC é caracterizada por um influxo de neutrófilos, macrófagos, linfócitos T e células dendríticas, sendo que os linfócitos irão desempenhar um papel primário na patogênese imunológica da DII, e as quimiocinas serão responsáveis pela ativação de neutrófilos e aumento de níveis sistêmicos. Em contrapartida, as citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), estarão envolvidas na progressão da DII. (GLOBIG *et al.*, 2021; DAI *et al.*, 2017; CAMARILLO *et al.*, 2018; FU *et al.*, 2021).

Em somatória, a doença de Crohn é uma doença incurável. Os medicamentos imunossupressores são uma opção de tratamento, uma vez que na DC os linfócitos não conseguiram atingir um estado de vigilância e com isso não irão controlar o estado inflamatório. Além disso, para induzir a remissão e promover a cicatrização da mucosa também podem ser aplicadas terapias com fator de necrose antitumoral (TNF) α , esteróides, tiopurinas, metotrexato e infliximbe. Estudos também mostram que a estimulação seletiva de aferentes vagais induz uma resposta anti-inflamatória, se mostrando uma alternativa eficaz de tratamento. Uma outra opção de tratamento é o transplante de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

células-tronco hematopoiéticas (TCTH), aplicado para pacientes com DC refratária (MOTOYA *et al.*, 2019; ZIBANDEH *et al.*, 2020; SNOWDEN *et al.*, 2019).

Em seguida, uma possível relação entre o sistema imunológico e a doença de Crohn é verificada, à medida que, o desequilíbrio das células de defesa irão inflamar e lesionar o intestino de pacientes acometidos com a doença. As lesões causadas no intestino podem gerar um espessamento da parede intestinal, fissuras e um aumento de gordura local. Assim, o paciente pode chegar a desenvolver hemorragias, estenoses, perfurações intestinais e até mesmo um carcinoma de colo retal. (SEKIDO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020)

Dessa forma, pode-se dizer que esta revisão integrativa de literatura tem como objetivo analisar a influência do sistema imunológico na origem, desenvolvimento e agravamento da Doença de Crohn, enfatizando o papel das células de defesa e seus efeitos na fisiopatologia da comorbidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa com a finalidade de analisar a influência do sistema imunológico na origem, desenvolvimento e agravamento da Doença de Crohn. A pesquisa foi realizada através de artigos científicos indexados no seguinte banco de dados: PubMed. Além disso, durante a realização da pesquisa empregaram-se as seguintes palavras-chaves: “*crohn 's disease*” e “*immune system*” combinados entre si por operadores booleanos. Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Quando possível, os estudos que pareceram preencher os critérios para sua inclusão foram obtidos integralmente.

Os critérios de inclusão foram: estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, metanálise, estudo multicêntrico, estudo observacional, ensaio controlado randomizado, artigos dos anos de 2018 até 2022, artigos que evidenciam a influência do sistema imunológico na fisiopatologia da doença de Crohn e os idiomas foram inglês e português. Os critérios de exclusão foram: livros e documentos, análises e revisões sistemáticas, artigos duplicados e artigos sem desfecho clínico.

A seleção foi realizada por meio da leitura de títulos e resumos, além da leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. Após a seleção e a avaliação crítica, foram utilizados 27 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 27 artigos selecionados a partir da seleção e análise estão demonstrados na tabela 1. Foram destacados os autores principais, o ano de publicação do artigo, o título, o tipo de estudo e os principais pontos dos artigos que se enquadraram ao tema da presente revisão.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

Tabela 1. Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com os autores principais, o ano de publicação do artigo, o título, o tipo de estudo e os principais pontos dos artigos que se enquadraram ao tema da presente revisão.

Autor Principal	Ano do Artigo	Título	Tipo de Estudo	Principais Pontos
Katie L. Alexander	2021	<i>Human Microbiota Flagellins Drive Adaptive Immune Responses in Crohn's Disease</i>	Estudo Comparativo	Estudo de análise das respostas humanas de anticorpos séricos para Lachnospiraceae usando um novo microarray de antígenos. Propõe que haja uma resposta imune à flagelina como uma reatividade fundamental para, pelo menos, um subgrupo de pacientes com DC.
Michael J Rosen	2018	<i>Mucosal Expression of Type 2 and Type 17 Immune Response Genes Distinguishes Ulcerative Colitis From Colon-Only Crohn's Disease in Treatment-Naive Pediatric Patients</i>	Estudo observacional	Foi feito um estudo analisando os padrões de expressão de mRNA em amostras de mucosa retal de pacientes pediátricos virgens de tratamento com DII e doença retal macroscópica. Com os resultados, foi possível distinguir pacientes com UC dos que possuem DC apenas no cólon, se baseando no aumento da expressão mucosa de genes das respostas imunes tipo 2 e tipo 17.
Valérie Sinniger	2020	<i>A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease</i>	Ensaio clínico	O estudo investiga a estimulação do nervo vago em pacientes com DC. Foi possível observar diminuição das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-12, TNF- α e IL-23 e aumento, ou manter elevado, o anti-inflamatório TGF- β 1.
Anna-Maria Globig	2021	<i>Ustekinumab Inhibits T Follicular Helper Cell Differentiation in Patients With Crohn's Disease</i>	Estudo observacional	O desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais crônicas, como a DC, envolve uma resposta desregulada de TH1 e TH17, que podem ter uma terapêutica a partir de anticorpos monoclonais Ustekinumab contra IL-12 e IL-23, as quais podem regular a diferenciação de células TFH.
Liwen He	2018	<i>Protective association of TNFSF15 polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis: A meta-analysis</i>	Meta-análise	O estudo propõe que os polimorfismos do TNFSF15 contribuem para uma predisposição genética a DII, como a DC. Concluía-se que os polimorfismos rs3810936, rs7848647 e rs6478108 podem contribuir para o fator protetor da DC.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

Arno R Bourgonje	2018	<i>Increased fecal calprotectin levels in Crohn's disease correlate with elevated serum Th1- and Th17-associated cytokines</i>	Ensaio clínico	O biomarcador mais utilizado para atividade inflamatória na DC é o nível de calprotectina fecal, porém a precisão diagnóstica com ele não é totalmente eficaz. Com isso, é proposto a associação de marcadores séricos ao nível de calprotectina fecal. Foi observado o aumento dos níveis séricos de citocinas associadas a TH1 e TH17, como IFN- γ , PCR e amilóide A sérica.
Francesca Aparecida Ramos da Silva	2020	<i>Whole transcriptional analysis identifies markers of B, T and plasma cell signaling pathways in the mesenteric adipose tissue associated with Crohn's disease</i>	Estudo observacional	Foi realizada análise transcricional completa por sequenciamento de RNA do tecido adiposo mesentérico (MAT) e mucosa em paciente com DC. Conclui-se que o MAT armazena células imunes de memória.
JosephBou Jaoude	2018	<i>Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in Crohn's disease: The controversy remains</i>	Estudo observacional	O estudo descreve mais detalhadamente a doença e pesquisa o valor de PLR e NLR como biomarcadores para DC.
Yuki Sekido	2020	<i>Some Gammaproteobacteria are enriched within CD14+ macrophages from intestinal lamina propria of Crohn's disease patients versus mucus</i>	Estudo observacional	O estudo que as células CD14 + CD11 + CD163 baixos contribuem para a inflamação na doença de crohn
John A. Snowden	2019	<i>Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study</i>	Estudo observacional	O estudo descreve a DC, aponta que é causada pela reatividade do sistema imunológico da mucosa ao antígeno luminal, e estuda a possibilidade de um tratamento baseado no transplante de células-tronco hematopoiéticas.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

Sudha Visvanathan	2018	<i>Selective IL-23 Inhibition by Risankizumab Modulates the Molecular Profile in the Colon and Ileum of Patients With Active Crohn's Disease: Results From a Randomised Phase II Biopsy Sub-study</i>	Ensaio Clínico	O ensaio investiga o mecanismo de ação subjacente do risankizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade IL-23 p19, previamente relatado para induzir remissão clínica e endoscópica em pacientes com doença de Crohn ativa. Conclusão: A remissão endoscópica e a resposta observadas com risankizumabe em pacientes com doença de Crohn ativa foram associadas a alterações transcriptômicas significativas no cólon, em comparação com placebo.
Gabriela Fonseca-Camarillo	2018	<i>Differential Expression of IL-36 Family Members and IL-38 by Immune and Nonimmune Cells in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease</i>	Ensaio Clínico	O estudo demonstra a expressão intestinal de membros da família IL-38 e IL-36 por células imunes e não imunes em pacientes com doença inflamatória intestinal. A conclusão é que pacientes com DII clinicamente ativos têm expressão gênica aumentada e produção de IL-36Ra por macrófagos.
Brent L Cao	2018	<i>Systematic review and meta-analysis on the association of tuberculosis in Crohn's disease patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors (Anti-TNFα)</i>	Meta Análise	Foi realizada uma meta-análise de ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo de inibidores de TNF α para tratamento de DC em adultos. Conclusão. O risco de infecção por TB é maior entre os pacientes com DC que recebem inibidores de TNF α .
Banafsheh Nadalian	2020	<i>Prevalence of the pathobiont adherent-invasive Escherichia coli and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis</i>	Meta Análise	Foi feita análise se os patobiontes de Escherichia coli e particularmente a E. coli aderente-invasiva (AIEC) podem desempenhar um papel proativo no início e manutenção do processo inflamatório nos tecidos intestinais de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), fornecendo fatores estimuladores que desencadeiam a ativação do sistema imunológico intestinal. Há um aumento substancial na prevalência de AIEC em pacientes com DII em comparação com controles. Esta revisão apoia a crescente evidência de que a AIEC pode



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

				estar envolvida na patogênese da DC e da UC.
Wei Fu	2021	<i>Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis</i>	Análise	Foi realizada uma meta-análise para avaliar o significado clínico da NLR (razão neutrófilo-linfócito) de sangue periférico em pacientes com DII. Conclusão: A NLR pode servir como um biomarcador valioso para prever a gravidade da doença em pacientes com DII.
Ayano Kondo	2021	<i>Highly Multiplexed Image Analysis of Intestinal Tissue Sections in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i>	Estudo comparativo	O estudo além de detalhar a DC, correlacionando-a com o sistema imune, aborda uma plataforma de imagem altamente multiplex chamada IMC para detalhar as características histológicas e perfis celulares de pacientes com DC e UC.
Natso Yagamuchi	2017	<i>The different roles of innate immune receptors in inflammation and carcinogenesis between races</i>	Estudo comparativo	O estudo discute a fisiologia das doenças relacionadas à NLR (receptores semelhantes a domínios de ligação a nucleotídeos e oligomerização) e as diferenças étnicas entre caucasianos e japoneses. As três mutações do NOD2 causam aumento da suscetibilidade à doença de Crohn
José M Comeche	2019	<i>Parenteral Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Disease Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression</i>	Meta Análise	O estudo busca compreender como o uso da nutrição parenteral (NP) pode afetar a população adulta diagnosticada com DII. Conclusão: A NP demonstrou eficácia no tratamento da DII e é compatível com outros medicamentos. O CDAI e a albumina melhoram, embora o efeito da NP seja maior depois de um tempo.
Noushin Zibandeh	2020	<i>Human dental follicle mesenchymal stem cells alleviate T cell response in inflamed tissue of Crohn's patients</i>	Ensaio clínico	Artigo teve como objetivo analisar se existem meios de suprimir a resposta imune exagerada em tecido inflamado e não inflamado da DC com o uso células-tronco mesenquimais do folículo dental (DF-MSCs)
Satoshi Motoya	2019	<i>Safety and effectiveness of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with</i>	Estudo multicêntrico	O artigo mostra como a terapia de GMA (aférese adsorptiva de granulócitos e monócitos) pode ser uma opção de tratamento seguro para doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn, como uma forma de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

		<i>inflammatory bowel disease in special situations: a multicentre cohort study</i>		"melhora" do sistema imune
Charalampia Amerikanou	2021	<i>Linking the IL-17A immune response with NMR-based faecal metabolic profile in IBD patients treated with Mastiha</i>	Estudo controlado e aleatório	O estudo comprova um efeito positivo da suplementação de Mantilha para pacientes que possuem DII. Além disso, relata que a IL-17A pode funcionar como um regulador negativo da imunidade na mucosa intestinal
Marina Coletta	2020	<i>Immunological Variables Associated With Clinical and Endoscopic Response to Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases</i>	Ensaio clínico	Apesar do estudo analisar muito um medicamento para a doença de Crohn, na sua introdução ela fala um pouco sobre uma possível diminuição de inflamação intestino por uma redução da densidade de células T colônicas
Laura Cook	2020	<i>Analysis of Flagellin-Specific Adaptive Immunity Reveals Links to Dysbiosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease</i>	Estudo de observação	Estudo analisou, quantificando e caracterizando as células TCD4+ específicas de flagelina em pacientes portadores da doença de Crohn, tendo como resultado aumentos relativos na proporção de células T CD4 + específicas para Fla2 circulantes , o que pode estar associado a alterações no microbioma intestinal
Ondrej Fabian	2018	<i>Immunohistochemical Assessment of CD30+ Lymphocytes in the Intestinal Mucosa Facilitates Diagnosis of Pediatric Ulcerative Colitis</i>	Estudo comparativo	Por conta da DC ser, juntamente com a colite ulcerativa, doenças inflamatórias intestinais, o estudo realizou uma avaliação imunohistoquímica de linfócitos CD30+ na mucosa intestinal no diagnóstico diferencial. A maior diferença observada foi nos valores medianos totais de células CD30+ e para os valores na localização retal.
Stamatia Papoutsopoulou	2019	<i>Macrophage-Specific NF-κB Activation Dynamics Can Segregate Inflammatory Bowel Disease Patients</i>	Ensaio clínico	O estudo mostra uma que após uma análise das respostas de citocinas de macrófagos e metadados de pacientes, foi observado uma forte correlação entre pacientes com DC que fumavam e hiperativação de p65 do NF-κB.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

Shi-Xue Dai	2017	<i>Decreased CD8+CD28+/CD8+CD28- T cell ratio can sensitively predict poor outcome for patients with complicated Crohn disease</i>	Estudo de observação	Artigo comenta a dificuldade de diagnosticar a DC por conta de suas manifestações clínicas atípicas e inespecíficas. Acredita-se que subconjuntos de células T serão biomarcadores ideais na previsão do prognóstico para DC complicada, uma vez que gastroenterologistas tentam encontrar biomarcadores ou modelos de previsão de risco para auxiliar no diagnóstico precoce e na previsão de prognóstico para DC
Shi-Xue Dai	2017	<i>CD8 + CD28 +/CD8 + CD28 - T cell equilibrium can predict the active stage for patients with inflammatory bowel disease</i>	Estudo comparativo	O balanço de células T CD8 + CD28 + /CD8 + CD28 - , que se espera ser um novo marcador imunológico, apresentou eficiência satisfatória com alta sensibilidade e especificidade em prever o estágio ativo em pacientes com CU e DC

A doença de Crohn é um distúrbio gastrointestinal crônico, idiopático e inflamatório. A etiologia da DC ainda não foi completamente elucidada, porém acredita-se que seja multifatorial e depende de fatores de suscetibilidade genética do hospedeiro, disbiose da microbiota intestinal e danos na microflora intestinal imunomediados. Por ser inflamatória, crônica e progressiva, causa danos e incapacidades intestinais de maneira recorrente e remitente (NADALIAN *et al.*, 2020; DAI *et al.*, 2017).

A desregulação imunológica da microbiota intestinal dos indivíduos acometidos com a DC gera respostas imunes adaptativas produzindo células B e células T de memória de longa duração. Os linfócitos do sistema imune, controlam o processo inflamatório causando o aumento excessivo das citocinas pró-inflamatórias. No intestino de pacientes com doença de Crohn, serão induzidas as células Th1 e Th17, que irão contribuir para a inflamação produzindo citocinas pró inflamatórias. Essas citocinas e quimiocinas liberadas a partir do aumento de neutrófilos aumentam a gravidade da inflamação. Nesse processo serão expressos interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e interferon-gama (ALEXANDER *et al.*, 2021; SEKIDO *et al.*, 2020).

A partir disso, a interleucina 1, vai desencadear a reação inflamatória, agir no endotélio vascular, aumentando a permeabilidade dele, e estimular a produção da IL-6. A Interleucina 6, vai estimular a produção de proteínas de fase aguda e gerar febre no paciente. O fator de necrose tumoral alfa, assim como a interleucina 1, vai agir no endotélio vascular e aumentar sua permeabilidade. A citocina responsável por atrair os macrófagos, que auxiliam na remoção de restos celulares e promovem a cicatrização, e ativar as células B, produzindo plasmócitos que se diferenciam em anticorpos específicos, é o interferon-gama (HE *et al.*, 2018).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

As lesões intestinais em pacientes com DC são tipicamente segmentares, assimétricas e transmurais, e as complicações inflamatórias podem acometer todos os segmentos do trato gastrointestinal, sendo as mais comuns o íleo terminal e o cólon. Essas lesões são o espessamento da parede intestinal, fissuras e aumento de gordura local. E a partir dessas lesões, o paciente pode desenvolver hemorragias, estenoses, perfurações intestinais e até mesmo um carcinoma colorretal. Portanto, é uma doença que gera impacto significativo na qualidade de vida, pois a digestão e absorção são comprometidas, gerando sintomas habituais, como diarreia, cólicas, febre, sangramento retal e talvez a necessidade de medidas como ileostomia e colostomia. Além disso, em alguns casos, devido à gravidade da doença, os pacientes desenvolvem ansiedade e depressão (NADALIAN *et al.*, 2020; DA SILVA *et al.*, 2020; ZIBANDEH *et al.*, 2020).

A PCR, proteína de fase aguda expressa sob estímulo da IL-6, IL-1 β e TNF- α , é produzida principalmente pelos hepatócitos em resposta à inflamação sistêmica. Ela é utilizada como um biomarcador geral de inflamação, portanto, é frequentemente aplicada na monitorização da DC, a doença ativa está significativamente associada a níveis elevados de PCR. A velocidade de sedimentação de eritrócitos também é considerada um biomarcador, pois é utilizado para detectar inflamações e/ou infecções no organismo, medindo as taxas dos eritrócitos no período de 1h em uma amostra de sangue. Os níveis de calprotectina fecal se correlacionam com a atividade da DC e sua resposta terapêutica. Ela é um complexo dímero de proteína de ligação ao cálcio e zinco presente no citosol de granulócitos neutrofílicos, representando a migração de neutrófilos para a mucosa intestinal que ocorre em um processo inflamatório (HE *et al.*, 2018; JAOUDE *et al.*, 2018).

Para o tratamento de primeira linha da DC podem ser utilizados esteróides, anti-TNF, tiopurinas, metotrexano e infliximabe. Existem condições como a terapia médica ineficaz, obstrução intestinal, desnutrição e malignidades, em que a administração cirúrgica é reservada. Células-tronco mesenquimais também são uma opção para a terapia convencional e cirúrgica. Entretanto, pacientes com DC refratária, podem enfrentar sintomas persistentes e possuir uma morbidade quando houver uma exposição crônica aos esteróides. Para a DC refratária é indicado como opção um transplante de células-tronco hematopoiéticas (ZIBANDEH *et al.*, 2020; SNOWDEN *et al.*, 2019).

Infliximabe, Adalimumabe e certolizumabe também são fármacos utilizados no tratamento da DC por serem antagonistas de TNF- α , que possui um importante papel na patogênese da DC. Contudo, foram encontradas em pesquisas uma tolerância adquirida de baixa eficácia inicial e um grande risco de recidiva da DC. Além disso, em infecções oportunistas a inibição do TNF α aumentou o risco de infecções como efeito adverso. Há também como outras opções terapêuticas o Ustekinumab (UST) e o Risanquizumabe. O UST é um anticorpo monoclonal humano considerado inibitório da diferenciação de células TH1 e TH17 e é cada vez mais usado para tratar pacientes com DC. O risanquizumabe demonstrou reduzir significativamente os níveis de biomarcadores de atividade da doença nas fezes e no soro, como calprotectina fecal e proteína C reativa (BOURGONJE *et al.*, 2018; CAO *et al.*, 2018; GLOBIG *et al.*, 2021; VISVANATHAN *et al.*, 2018).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

Para os medicamentos imunossupressores foram apresentadas limitações, principalmente de infecções oportunistas. Além disso, os corticoides aumentam o risco de osteoporose, hipertensão, hipocalemia e infecções graves em idosos, estando relacionados ao envolvimento do crescimento de pacientes adolescentes em fase de puberdade tardia. As tiopurinas nos pacientes idosos acometem um alto risco de câncer de pele, doença linfoproliferativa além das oportunistas. Ademais, é preciso uma atenção para evitar o crescimento da incidência desses efeitos adversos no ato da prescrição dos medicamentos imunossupressores nos pacientes com DC nessas situações especiais (MOTOYA *et al.*, 2019).

4 CONCLUSÃO

O desequilíbrio da produção de células de defesa, desencadeia lesões imunológicas e infiltrações proeminentes dessas células, uma vez que as citocinas estão totalmente relacionadas com as lesões causadas pela Doença de Crohn, em especial a IL-1, desencadeando a reação inflamatória, a IL-6, estimulando a produção de proteínas de fase aguda promovendo sintomas como febre no paciente, o fator de necrose tumoral alfa, aumentando sua permeabilidade por agir no endotélio vascular e o interferon-gama, ativando os linfócitos B atraindo os macrófagos. Além disso, como biomarcadores são encontrados a PCR, a velocidade de sedimentação de eritrócitos e os níveis de calprotectina fecal utilizados para indicar a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica de um organismo. Porém, a previsão do curso da doença é dificultada pela baixa disponibilidade desses biomarcadores adequados da doença ou sintomas que predizem um surto de inflamação. Em relação aos tratamentos, esteróides, anti-TNF, tiopurinas, metotrexato e infliximab são medicamentos que vêm sendo utilizados como primeira linha, e em situações atípicas podem ser utilizados transplante de células tronco hematopoiéticas, ou intervenção cirúrgica. Ademais, é necessária uma atenção especial para os medicamentos imunossupressores, pois podem causar efeitos adversos e limitações, principalmente em infecções oportunistas. Dessa maneira, conclui-se que o sistema imune possui forte relação com a progressão da Doença de Crohn.

5 REFERÊNCIAS

ALEXANDER, Katie L. *et al.* Human microbiota flagellins drive adaptive immune responses in Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 161, n. 2, p. 522-535, e6, 2021.

AMERIKANOU, Charalampia *et al.* Linking the IL-17A immune response with NMR-based faecal metabolic profile in IBD patients treated with mastiha. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111535, 2021.

BAKOUNY, Z. *et al.* Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in Crohn's disease: The controversy remains. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 42, n. 1, p. e16-e18, 2017.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

BOURGONJE, Arno R. *et al.* Increased fecal calprotectin levels in Crohn's disease correlate with elevated serum Th1-and Th17-associated cytokines. **PLoS One**, v. 13, n. 2, p. e0193202, 2018.

CAO, Brent L. *et al.* Systematic review and meta-analysis on the association of tuberculosis in Crohn's disease patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors (Anti-TNF α). **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 25, p. 2764, 2018.

COLETTA, Marina *et al.* Immunological variables associated with clinical and endoscopic response to vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 9, p. 1190-1201, 2020.

COMECHÉ, Jose M. *et al.* Parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2865, 2019.

COOK, Laura *et al.* Analysis of flagellin-specific adaptive immunity reveals links to dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 3, p. 485-506, 2020.

DA SILVA, Francesca Aparecida Ramos *et al.* Whole transcriptional analysis identifies markers of B, T and plasma cell signaling pathways in the mesenteric adipose tissue associated with Crohn's disease. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2020.

DAI, Shi-xue *et al.* CD8+ CD28+/CD8+ CD28- T cell equilibrium can predict the active stage for patients with inflammatory bowel disease. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 41, n. 6, p. 693-702, 2017.

DAI, Shi-xue *et al.* Decreased CD8+ CD28+/CD8+ CD28-T cell ratio can sensitively predict poor outcome for patients with complicated Crohn disease. **Medicine**, v. 96, n. 26, 2017.

FABIAN, Ondrej *et al.* Immunohistochemical assessment of CD30+ lymphocytes in the intestinal mucosa facilitates diagnosis of pediatric ulcerative colitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 63, n. 7, p. 1811-1818, 2018.

FONSECA-CAMARILLO, Gabriela *et al.* Differential expression of IL-36 family members and IL-38 by immune and nonimmune cells in patients with active inflammatory bowel disease. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

FU, Wei *et al.* Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. **International Immunopharmacology**, v. 101, p. 108235, 2021.

GLOBIG, Anna-Maria *et al.* Ustekinumab inhibits T follicular helper cell differentiation in patients with Crohn's disease. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021.

HE, Liwen *et al.* Protective association of TNFSF15 polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis: A meta-analysis. **Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association**, v. 24, n. 4, p. 201, 2018.

KONDO, Ayano *et al.* Highly multiplexed image analysis of intestinal tissue sections in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 161, n. 6, p. 1940-1952, 2021.

MOTOYA, Satoshi *et al.* Safety and effectiveness of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with inflammatory bowel disease in special situations: a multicentre cohort study. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-15, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

A DOENÇA DE CROHN EM DECORRÊNCIA DA DESREGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
Maitê Montandon Gonçalves, Fernanda Paza Mardula, Maria Carolina Cervi Araújo, Jahde Abbehusen Soares,
Carollayne Mendonça Rocha, Luana Marcondes Emergente Caproni

NADALIAN, Banafsheh et al. Prevalence of the pathobiont adherent-invasive *Escherichia coli* and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 36, n. 4, p. 852-863, 2021.

PAPOUTSOPOULOU, Stamatia et al. Macrophage-specific NF-κB activation dynamics can segregate inflammatory bowel disease patients. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2168, 2019.

ROSEN, Michael J. et al. Mucosal expression of type 2 and type 17 immune response genes distinguishes ulcerative colitis from colon-only Crohn's disease in treatment-naïve pediatric patients. **Gastroenterology**, v. 152, n. 6, p. 1345-1357, e7, 2017.

SEKIDO, Yuki et al. Some Gammaproteobacteria are enriched within CD14+ macrophages from intestinal lamina propria of Crohn's disease patients versus mucus. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020.

SINNIGER, Valerie et al. A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 32, n. 10, p. e13911, 2020.

SNOWDEN, John A. et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease—low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-14, 2019.

VISVANATHAN, Sudha et al. Selective IL-23 inhibition by risankizumab modulates the molecular profile in the colon and ileum of patients with active Crohn's disease: results from a randomised phase II biopsy sub-study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 12, n. 10, p. 1170-1179, 2018.

YAMAGUCHI, Natsu et al. The different roles of innate immune receptors in inflammation and carcinogenesis between races. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 22, n. 1, p. 1-5, 2017.

ZIBANDEH, Noushin et al. Human dental follicle mesenchymal stem cells alleviate T cell response in inflamed tissue of Crohn's patients. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 31, n. 5, p. 400, 2020.